



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.2.005>
УДК 616.155.392.8-036.11-036.88-036



Искров И.А.¹, Лендина И.Ю.², Смольникова В.В.², Батяновская К.А.²,
Соколов-Воропаев А.А.², Усс А.Л.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь
² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

Динамика минимальной остаточной болезни у пациентов с острым миелоидным лейкозом и прогноз заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Искров И.А., Лендина И.Ю. – концепция, дизайн и написание статьи, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи к опубликованию; Смольникова В.В. – предоставление материалов исследования, обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Батяновская К.А. – концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Соколов-Воропаев А.А. – подготовка статьи к опубликованию; Усс А.Л. – участие в написании статьи, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи.

Этическое заявление: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Информированное согласие: до включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Подана: 14.04.2025
Принята: 20.05.2025
Контакты: gemotol@mail.ru

Резюме

Введение. Определение минимальной остаточной болезни (МОБ) методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (МПЦ) или молекулярными методами регулярно проводится при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) и позволяет прогнозировать общую и безрецидивную выживаемость. Выводы, основанные на оценке МОБ, могут быть неоднозначными из-за отсутствия стандартизации и неопределенности относительно оптимальных временных точек, в которых достижение негативности МОБ является наиболее прогностически значимым.

Цель. Определить прогностическое значение времени клиренса МОБ у пациентов с острым миелоидным лейкозом, прошедших высокодозную химиотерапию.

Материалы и методы. В когортное проспективное исследование (2018–2024) были включены 292 взрослых пациента с ОМЛ, которые проходили лечение на базе гематологического отделения № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». МОБ-статус оценивался у 88 пациентов. МОБ при ОМЛ определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на аппарате FACSLytic (Becton Dickinson, США), оснащенном 3 лазерами 488 нм, 633 нм и 405 нм с детекцией 10 каналов флуоресценции. Сбор и анализ данных проводили в рабочей программе FACSsuite (v. 5.1). Для математической обработки и статистического анализа данных мы использовали программы Microsoft Excel, среду программирования R

(версия 4.4.3) с применением библиотек survival (версия 3.8.3) и survminer (версия 0.5.0) и среду разработки RStudio (версия 2024.12.1+563) для визуализации данных. Категориальные данные сравнивались с помощью теста χ^2 . Кривые выживаемости строились с использованием метода Каплана – Мейера, статистическую значимость различий оценивали с помощью long-rank test. Парные тесты лог-ранга проводились с применением метода Бонферрони. Результаты считали статистически значимыми, если $p \leq 0,05$.

Результаты. Пациенты, не достигшие МОБ-негативного статуса после индукции и консолидации, имели худшие показатели общей выживаемости по сравнению с пациентами, у которых МОБ-негативность достигнута после индукции (медиана не достигнута для МОБ-/МОБ- против не достигнута для МОБ+/МОБ- против 8 месяцев для МОБ+/МОБ+). Достижение МОБ-негативного статуса после индукции или консолидации для пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии, было связано с улучшением безрецидивной выживаемости (медиана не достигнута для МОБ-/МОБ- против не достигнута для МОБ+/МОБ- против 5 месяцев для МОБ+/МОБ+).

Заключение. Пациенты, достигшие негативности МОБ после индукции или после консолидации, имели значительно более длительную безрецидивную выживаемость, чем пациенты с МОБ-положительным статусом. Это указывает на то, что раннее достижение неопределяемой МОБ является важным прогностическим фактором при ОМЛ.

Ключевые слова: минимальная остаточная болезнь, острый миелоидный лейкоз, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток



Iskrov I.¹, Lendina I.², Smolnikova V.², Batyanovskaya K.², Sokolov-Voropayev A.², Uss A.²

¹ Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk Scientific Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Belarus

Dynamics of Minimal Residual Disease in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Prognosis of the Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Iskrov I., Lendina I. – concept, design and writing of the article, analysis and interpretation of the results, preparation of the article for publication; Smolnikova V. – provision of research materials, data processing, analysis and interpretation of results; Batyanovskaya K. – concept, design and writing of the article, data collection and processing, analysis and interpretation of the results; Sokolov-Voropayev A. – preparation of the article for publication; Uss A. – participation in the writing of the article, critical revision of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the article.

Ethical statement: the study was carried out in accordance with the Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed consent: written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment in the study.

Submitted: 14.04.2025

Accepted: 20.05.2025

Contacts: gemotol@mail.ru

Abstract

Introduction. The determination of minimal residual disease (MRD) by multicolor flow cytometry (MPC) or molecular methods is regularly performed in AML and allows predicting overall and disease-free survival. Conclusions based on the assessment of MRD may be ambiguous due to the lack of standardization and uncertainty about the optimal time points at which achieving MRD negativity is most predictably significant.

Purpose. To determine the prognostic value of the MRD clearance time in patients with acute myeloid leukemia who underwent high-dose chemotherapy.

Materials and methods. The prospective cohort study (2018–2024) included 292 adult patients with AML who were treated at the Hematology Department No. 3 of the Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology. The MRD status was assessed in 88 patients. MRD in AML was determined by multicolored flow cytometry on a FACSLyric apparatus (Becton Dickinson, USA) equipped with three 488 nm, 633 nm and 405 nm lasers. with detection of 10 fluorescence channels. Data collection and analysis were carried out in the FACSuite work program (v. 5.1). For mathematical processing and statistical analysis of data, we used Microsoft Excel programs, the R programming environment (version 4.4.3) using the survival (version 3.8.3) and survminer libraries (version 0.5.0) and the RStudio development environment (version 2024.12.1+563) for data visualization. Categorical data was compared using the test χ^2 . The survival curves were constructed using the Kaplan – Meyer method, statistically significant.

Results. Patients who did not achieve MRD-negative status after induction and consolidation had worse overall survival rates compared to patients who achieved MRD-negativity after induction (median not reached for MRD–/MRD– versus not reached for MRD+/MRD– versus 8 months for MRD+/MRD+). Achieving MRD-negative status after induction or consolidation for patients who underwent allo-HSCT in the first complete

remission was associated with improved disease-free survival (median not achieved for MRD–/MRD– versus not achieved for MRD+/MRD– versus 5 months for MRD+/MRD+).

Conclusion. Patients who achieved MRD negativity after induction or after consolidation had significantly longer disease-free survival than patients with MOB-positive status. This indicates that early achievement of undetectable MRD is an important prognostic factor in AML.

Keywords: minimal residual disease, acute myeloid leukemia, disease-free survival, overall survival, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – это онкогематологическое заболевание, характеризующееся пролиферацией злокачественных миелоидных бластов и подавлением нормального гемопоэза [1]. Стандартом лечения для пациентов с ОМЛ является интенсивная химиотерапия, при этом полная ремиссия достигается у 60–70% пациентов. Несмотря на это, рецидивы происходят часто, и результаты пятилетней выживаемости остаются неудовлетворительными при использовании стандартных методов лечения. Определение минимальной остаточной болезни (МОБ) методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (МПЦ) или молекулярными методами регулярно проводится при ОМЛ и позволяет прогнозировать общую и безрецидивную выживаемость. Все чаще определение МОБ используется для выявления пациентов с низким риском рецидива, которые не требуют модификации лечения, и пациентов, подлежащих интенсификации терапии [2, 3].

Исследователи из Национального исследовательского института рака Великобритании провели проспективную оценку прогностической значимости МОБ, определяемой методом МПЦ, после первого и второго курсов индукционной химиотерапии [4]. Пациенты, которые достигли морфологической ремиссии после индукционной химиотерапии, были разделены на группы с МОБ-позитивным и МОБ-негативным статусами, при этом МОБ-позитивный статус после второго курса химиотерапии оказался крайне неблагоприятным прогностическим фактором, влиявшим на общую выживаемость (ОВ). Пятилетняя ОВ пациентов из благоприятной и промежуточных групп цитогенетического риска с МОБ-позитивным статусом составила 43% против 63% для МОБ-негативной группы пациентов ($p < 0,001$).

В проспективное исследование [5] прогностической ценности МОБ, определяемой методом МПЦ, после первого и второго курсов индукционной химиотерапии в анализ были включены 85 пациентов. Показано, что пациенты, которые достигли МОБ-негативного статуса после первого индукционного курса, имели лучшие показатели двухлетней безрецидивной выживаемости (БРВ) (96% против 38%; $p < 0,0001$), а также более низкую вероятность развития рецидива (ВРР) заболевания (9% против 60%; $p < 0,0001$). Увеличение интенсивности второго индукционного курса (использование FLARIDA вместо «7+3») не привело к увеличению вероятности достижения МОБ-негативности. В случае персистенции МОБ после первого и второго индукционных курсов было рекомендовано выполнять аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Показано, что одним из факторов



успешной алло-ТГСК являются минимальные значения МОБ до трансплантации и отсутствие МОБ после нее [6].

Для пациентов без молекулярных маркеров (около 60% пациентов с ОМЛ [7]) МОБ оценивается методом МПЦ. Выводы, основанные на оценке МОБ, могут быть неоднозначными из-за отсутствия стандартизации и неопределенности относительно оптимальных временных точек, в которых достижение негативности МОБ является наиболее прогностически значимым [8]. Выявление неопределяемой МОБ однозначно продемонстрировало свою прогностическую ценность относительно снижения риска рецидива и увеличения выживаемости [9]. Анализ UK AML17 подтвердил, что обнаружение положительной МОБ в конце первого и второго циклов интенсивной химиотерапии было связано с меньшей общей выживаемостью [10]. Однако остается неясным, является ли время, в которое достигается неопределяемая МОБ, независимым прогностическим фактором для клинических исходов. В этом исследовании мы изучили прогностическое значение времени клиренса МОБ у пациентов с ОМЛ, прошедших высокодозную химиотерапию.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был выполнен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с впервые выявленным ОМЛ. В исследование были включены пациенты с вновь диагностированным ОМЛ, прошедшие химиотерапию согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов старше 18 лет с вновь диагностированным острым миелоидным лейкозом» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 марта 2016 г. № 41) на базе гематологического отделения № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с 2018 по 2024 год. МОБ-статус оценивался методом многоцветной проточной цитофлуориметрии.

При достижении полной ремиссии или полной ремиссии с неполной отстройкой кроветворения после первого индукционного курса химиотерапии определялся МОБ-статус (контрольная точка 1), в дальнейшем определение МОБ выполнялось после проведения этапа консолидации (контрольная точка 2).

Пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом были исключены из исследования, поскольку оценка МОБ-статуса методом МПЦ для этой группы пациентов не проводится.

Пациенты со вторичным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ как трансформация из миелодиспластического синдрома; ОМЛ как трансформация из хронического миеломоноцитарного лейкоза; ОМЛ как трансформация из миелофиброза) были также исключены из исследования, поскольку у этих пациентов наблюдаются очень плохие исходы с клиническим течением, аналогичным рецидивирующему или рефрактерному ОМЛ.

По результатам оценки МОБ-статуса МПЦ в 2 контрольных точках было сформировано 3 группы пациентов: МОБ–/МОБ–, МОБ+/МОБ– и МОБ+/МОБ+.

Безрецидивная выживаемость определялась как время от достижения ремиссии до рецидива или смерти от любой причины. Общая выживаемость определялась как время от постановки диагноза до смерти от любой причины. Для математической обработки и статистического анализа данных мы использовали программы Microsoft Excel, среду программирования R (версия 4.4.3) с применением библиотек

survival (версия 3.8.3) и survminer (версия 0.5.0) и среду разработки RStudio (версия 2024.12.1+563) для визуализации данных. Категориальные данные сравнивались с помощью теста χ^2 . Кривые выживаемости строились с использованием метода Каплана – Мейера, достоверность различий оценивали с помощью long-rank test. Парные тесты лог-ранга проводились с использованием метода Бонферрони. Результаты считали статистически значимыми, если $p \leq 0,05$.

МОБ при ОМЛ определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на аппарате FACSLytic (Becton Dickinson, США), оснащенном 3 лазерами 488 нм, 633 нм и 405 нм с детекцией 10 каналов флуоресценции. Сбор и анализ данных проводили в рабочей программе FACSuite (v. 5.1).

Настройку проточного цитометра выполняли с использованием калибровочной системы FC Beads 5-color kit и FC Beads 7-color kit (Becton Dickinson).

Мониторинг стабильности работы прибора осуществляли с помощью калибровочных систем Cytometer Setup and Tracking Beads.

Ранжировку антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований, изложенных в литературе [11].

Панель МКА для определения МОБ при ОМЛ состоит из комбинации МКА, которые были оптимизированы для минимизации взаимодействия антител и обеспечения оптимальной интенсивности антигена с низкой интенсивностью флуоресценции (табл. 1).

Каналы PE и Pacific Blue использовали для определения aberrантной экспрессии антигенов, полученных при первичном иммунофенотипировании ОМЛ.

Комбинация МКА может быть применена на любом проточном цитометре, способном обнаруживать указанные флуорохромы.

Комбинация реагентов (см. табл. 1) предназначена для наблюдения за созревaniem ранних гемопоэтических стволовых клеток в каждой из основных клеточных линий, за созреванием ранних миелоидных и миеломоноцитарных предшественников в зрелые формы, а также определения иммунофенотипических аномалий, отличающихся от нормального созревания.

В исследовании использовали клетки костного мозга с лизисом эритроцитов после инкубации с МКА. Моноклональные антитела добавляли в соответствии с инструкциями фирм-производителей.

Инкубацию проводили в темноте при +4 °C в течение 25 минут. После инкубации с МКА к взвеси клеток добавляли 3 мл лизирующего раствора с NH_4Cl , инкубировали 10 минут при 4 °C до полного лизиса эритроцитов, затем отмывали центрифугированием в течение 5 минут 1500 об/мин. Перед загрузкой образцы фиксировали в 400 мл 1% параформальдегида.

Таблица 1
Панель моноклональных антител для определения МОБ при ОМЛ
Table 1
Panel of monoclonal antibodies for the determination of MRD in AML

FITC	PE	PerCP	PE Cy7	APC	Alexa 700	APC Cy7	Pacific Blue	Krome Orange	Brilliant Violet 605
CD34		CD14	CD117	CD13	CD38	CD33		CD45	HLA-DR



Для анализа загружали не менее 1 000 000 событий.

Чувствительность рассчитывали по формуле определения предела чувствительности (LOD = 20 событий / количество анализируемых событий × 100, LOQ = 50 событий / количество анализируемых событий × 100) [12].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С 2018 по 2024 год на базе гематологического отделения № 3 диагноз «острый миелоидный лейкоз» был выставлен 292 пациентам. После исключения пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом и вторичным острым миелоидным лейкозом в исследование была включена группа пациентов, из них 190 пациентам был проведен первый индукционный курс высокодозной химиотерапии, из которых 122 достигли полной ремиссии после первого индукционного курса. У 88 пациентов был оценен МОБ-статус методом МПЦ в контрольной точке 1 и в контрольной точке 2. Всего 82 пациента соответствовали критериям отбора и были включены в исследование, эти случаи были классифицированы как МОБ–/МОБ– (n=60), МОБ+/МОБ– (n=12) и МОБ+/МОБ+ (n=10); у остальных пациентов был диагностирован рецидив в контрольной точке 2 после достижения ремиссии (4 случая рецидива после достижения МОБ+–ремиссии и 2 случая рецидива после достижения МОБ–ремиссии).

Медиана возраста когорты составила 43 года (диапазон 18–67 лет), из которых 6 пациентов (7,3%) были в возрасте ≥60 лет (табл. 2). Медиана возраста для каждой из групп МОБ–/МОБ–, МОБ+/МОБ– и МОБ+/МОБ+ составила 42,5, 46,5 и 50,5 года соответственно. Среди пациентов 48,8% (n=40) составили мужчины и 51,2% (n=42) женщины.

Из 82 пациентов 78 (95,1%) прошли первый индукционный курс по схеме «7+3», 4 (4,9%) пациентам был проведен курс с включением пуриновых аналогов в рамках схемы FLAG-Ida [13].

Из 82 пациентов у 4 был установлен диагноз ОМЛ M0 по FAB-классификации [3], у 1 пациента – ОМЛ M1 по FAB-классификации, у 27 пациентов – ОМЛ M2

Таблица 2
Общая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 2
General characteristics of the patients included in the study

	Всего (n=82)	МОБ–/МОБ– (n=60)	МОБ+/МОБ– (n=12)	МОБ+/МОБ+ (n=10)
Возраст, лет				
Медиана (мин., макс.)	43 (18–67)	42,5 (19–67)	46,5 (18–65)	50,5 (34–61)
≥60	6 (7,3%)	3 (5%)	2 (16,67%)	1 (10%)
Женский пол	42 (51,2%)	28 (46,7%)	7 (58,3%)	7 (70%)
Вид ОМЛ				
M0	4 (4,9%)	4 (6,7%)	–	–
M1	1 (1,2%)	1 (1,7%)	–	–
M2	27 (32,9%)	20 (33,3%)	6 (50%)	1 (10%)
M4	33 (40,2%)	25 (41,2%)	3 (25%)	5 (50%)
M5	8 (9,8%)	4 (6,7%)	2 (16,7%)	2 (20%)
ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией	8 (9,8%)	5 (8,3%)	1 (8,3%)	2 (20%)
c t (8; 21)	1 (1,2%)	1 (1,7%)	–	–

по FAB-классификации, у 33 пациентов – ОМЛ М4 по FAB-классификации, у 8 пациентов – ОМЛ М5 по FAB-классификации, у 8 пациентов – МДС-ассоциированный фенотип, у 1 пациента – ОМЛ с t(8;21) (по классификации ВОЗ-2017 [14]). Общая характеристика пациентов отражена в табл. 2.

Безрецидивная выживаемость

Медиана времени наблюдения за выжившими пациентами составила 22 месяца (95% CI 32–51). Медиана БРВ не достигнута для группы МОБ–/МОБ– (95% CI от 40 мес. до не достигнута), для группы МОБ+/МОБ– медиана составила 10 месяцев (95% CI от 8 мес. до не достигнута) и для группы МОБ+/МОБ+ медиана составила 8 месяцев (95% CI от 5 мес. до не достигнута) ($p=0,016$) (рис. 1).

Парные тесты лог-ранга показали статистически значимую разницу в БРВ между группами МОБ–/МОБ– и МОБ+/МОБ+ ($p=0,011$), а также отсутствие статистически значимой разницы между группами МОБ+/МОБ– и МОБ+/МОБ+ ($p>0,05$) и между группами МОБ–/МОБ– и МОБ+/МОБ– ($p>0,05$).

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) была проведена 38 пациентам (46,3%), из них в первую полную ремиссию – 26 пациентам (68,4%), во вторую полную ремиссию – 12 пациентам (31,6%). Доля пациентов, прошедших алло-ТГСК, была схожа в каждой группе и составила 45%, 41,7% и 40% для групп МОБ–/МОБ–, МОБ+/МОБ– и МОБ+/МОБ+ соответственно ($p=0,84$); количество трансплантированных пациентов $n=28$ в группе МОБ–/МОБ–, $n=5$ в группе МОБ+/МОБ–, $n=5$ в группе МОБ+/МОБ+. При этом доля пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии, составила 31,7%, 25% и 50% для групп

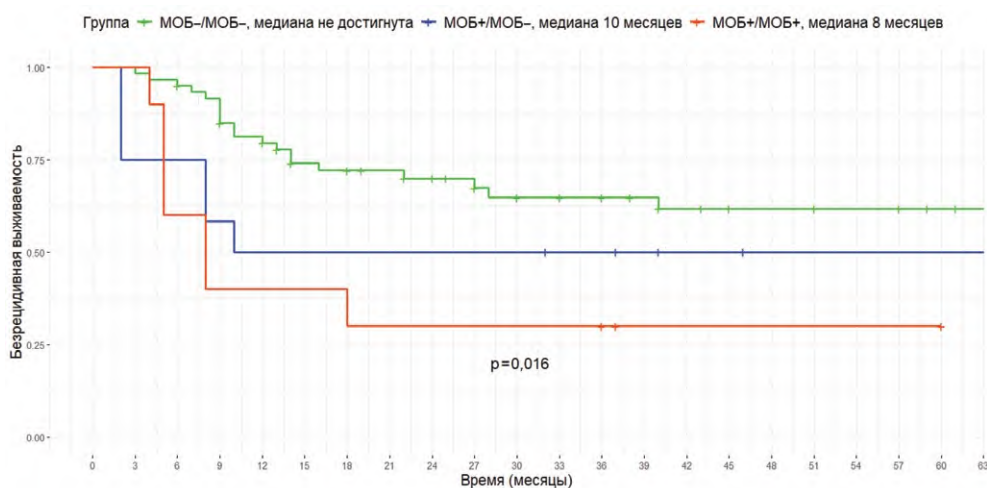


Рис. 1. Влияние клиренса минимальной остаточной болезни на безрецидивную выживаемость у пациентов, прошедших высокодозную химиотерапию

Fig. 1. The effect of minimal residual disease clearance on disease-free survival in patients undergoing high-dose chemotherapy

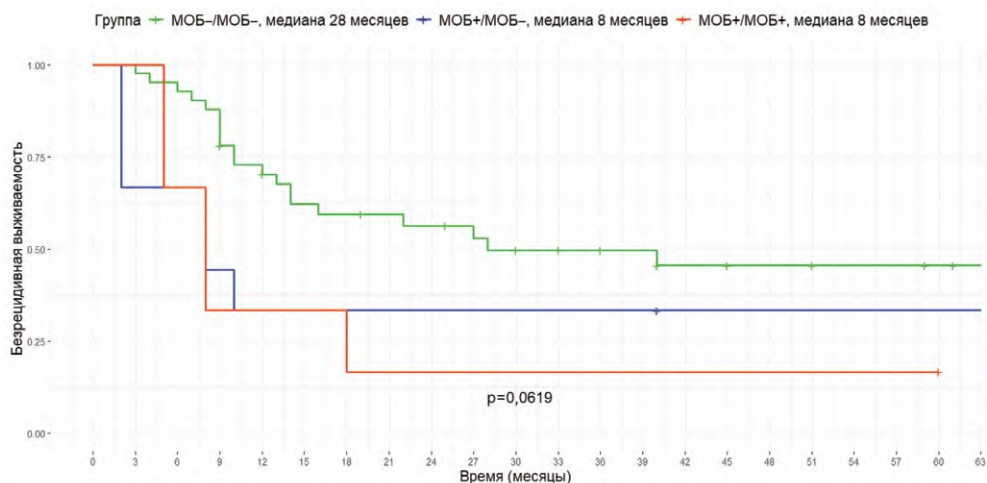


Рис. 2. Влияние клиренса минимальной остаточной болезни на безрецидивную выживаемость у пациентов, не прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии

Fig. 2. The effect of minimal residual disease clearance on disease-free survival in patients who did not undergo allo-HSCT in the first complete remission

МОБ-/МОБ-, МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ соответственно ($p=0,47$); количество пациентов, трансплантированных в первой полной ремиссии, $n=19$ в группе МОБ-/МОБ-, $n=3$ в группе МОБ+/МОБ-, $n=4$ в группе МОБ+/МОБ+.

У пациентов, которым не проводилась алло-ТГСК в первой полной ремиссии ($n=56$), медиана БРВ составила 28 месяцев в группе МОБ-/МОБ- (95% CI, 14 до не достигнута), 8 месяцев в группе МОБ+/МОБ- (95% CI, 2 до не достигнута) и 8 месяцев в группе МОБ+/МОБ+ (95% CI, 5 до не достигнута) ($p>0,05$; рис. 2).

Парные тесты лог-ранга показали отсутствие статистически значимой разницы в БРВ между всеми группами пациентов: между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=0,082$), между группами МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=1$) и между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ- ($p=0,378$).

У пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии ($n=26$), медиана БРВ не достигнута в группе МОБ-/МОБ- (95% CI, не достигнута), не достигнута в группе МОБ+/МОБ- (95% CI, не достигнута) и составила 5 месяцев в группе МОБ+/МОБ+ (95% CI, 4 до не достигнута) ($p=0,018$; рис. 3).

Парные тесты лог-ранга показали статистически значимую разницу между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=0,029$), однако разница между группами МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p>0,05$) и между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ- ($p>0,05$) не была статистически значимой.

При сравнении пациентов по критерию выполнения или невыполнения алло-ТГСК в первой полной ремиссии динамика клиренса МОБ оказалась значимым фактором для БРВ у пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии, однако для пациентов, которым алло-ТГСК в первой полной ремиссии не выполнялась, не отмечалось влияния МОБ-статуса на БРВ.

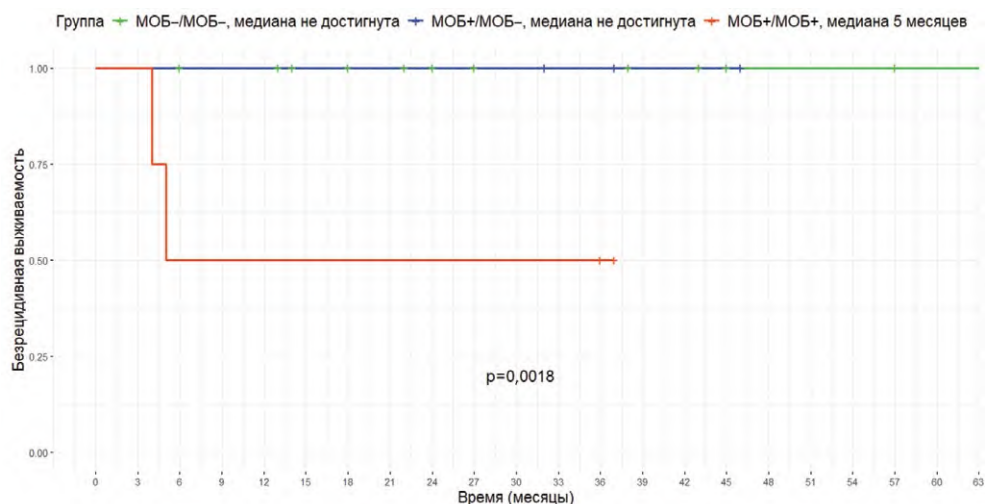


Рис. 3. Влияние клиренса минимальной остаточной болезни на безрецидивную выживаемость у пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии
Fig. 3. The effect of minimal residual disease clearance on disease-free survival in patients who underwent allo-HSCT in the first complete remission

Общая выживаемость

Медиана ОВ не достигнута для группы МОБ–/МОБ– (95% CI, не достигнута), не достигнута для группы МОБ+/МОБ– (95% CI, от 23 мес. до не достигнута) и составила 15 месяцев для группы МОБ+/МОБ+ (95% CI, от 9 мес. до не достигнута) (p=0,0047; рис. 4).

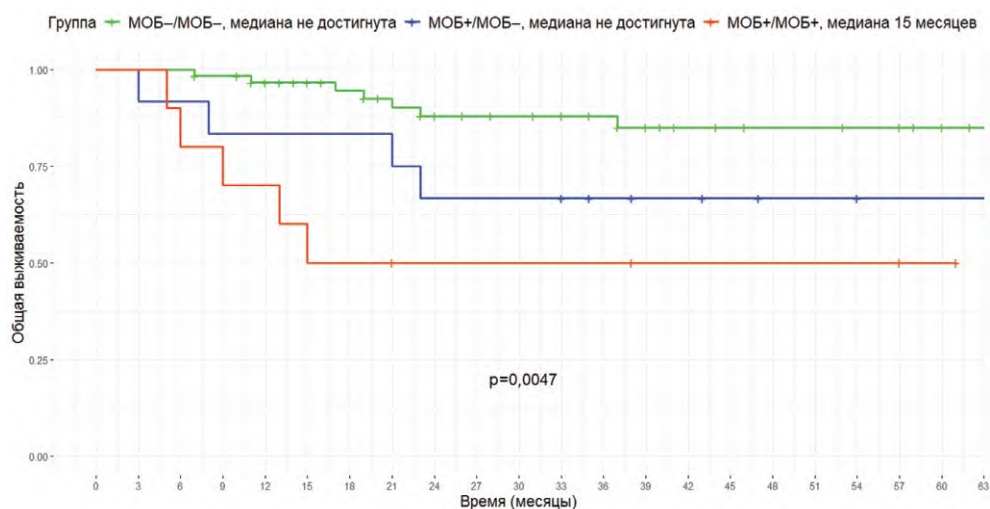


Рис. 4. Влияние клиренса минимальной остаточной болезни на общую выживаемость у пациентов, прошедших высокодозную химиотерапию
Fig. 4. The effect of minimal residual disease clearance on overall survival in patients undergoing high-dose chemotherapy



Парные тесты лог-ранга показали статистически значимую разницу в ОВ между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=0,029$) и отсутствие статистически значимой разницы между группами МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p>0,05$) и между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ- ($p>0,05$).

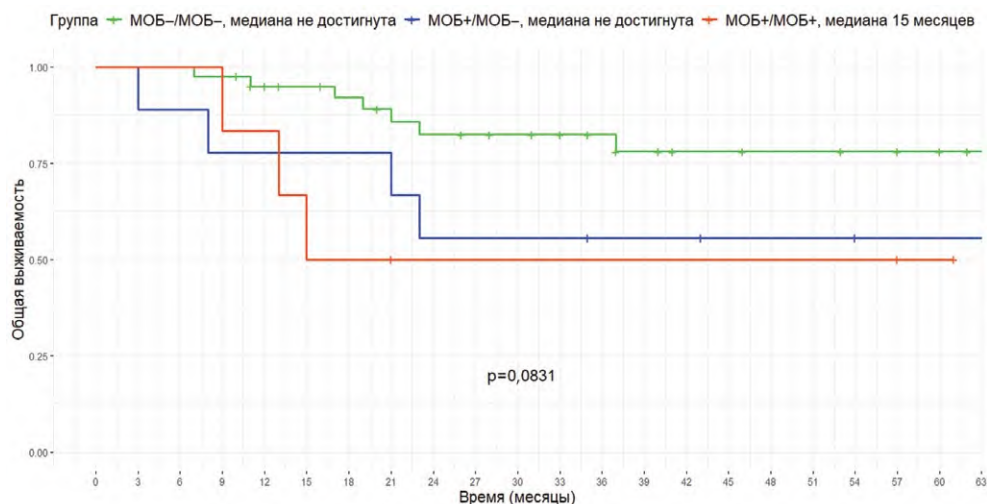


Рис. 5. Влияние клиренса минимальной остаточной болезни на общую выживаемость у пациентов, не прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии
Fig. 5. The effect of minimal residual disease clearance on overall survival in patients who did not undergo allo-HSCT in the first complete remission

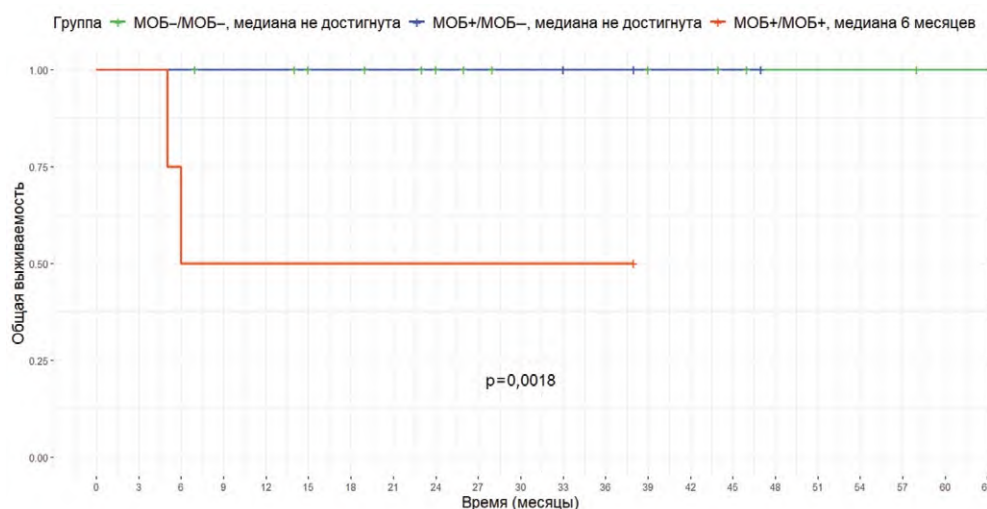


Рис. 6. Влияние клиренса минимальной остаточной болезни на общую выживаемость у пациентов, прошедших ТГСК в первой полной ремиссии
Fig. 6. The effect of minimal residual disease clearance on overall survival in patients who underwent HSCT in the first complete remission

У пациентов, которым алло-ТГСК в первой полной ремиссии не проводилась ($n=56$), медиана ОВ не достигнута в группе МОБ-/МОБ- (95% CI, не достигнута), не достигнута в группе МОБ+/МОБ- (95% CI, 21 до не достигнута) и составила 15 месяцев в группе МОБ+/МОБ+ (95% CI, 12 до не достигнута) ($p>0,05$; рис. 5).

Парные тесты лог-ранга показали отсутствие статистически значимой разницы в ОВ между всеми группами пациентов: между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=0,13$), между группами МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=1$) и между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ- ($p=0,35$).

У пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии ($n=26$), медиана ОВ не достигнута в группе МОБ-/МОБ- (95% CI, не достигнута), не достигнута в группе МОБ+/МОБ- (95% CI, не достигнута) и составила 6 месяцев в группе МОБ+/МОБ+ (95% CI, 4 до не достигнута) ($p=0,018$; рис. 6).

Парные тесты лог-ранга показали статистически значимую разницу между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=0,029$), однако разница между группами МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p>0,05$) и между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ- ($p>0,05$) не была статистически значимой.

Достижение МОБ-негативного статуса перед проведением алло-ТГСК является статистически значимым предиктором увеличения общей выживаемости пациентов с ОМЛ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показало, что у пациентов с ОМЛ, прошедших высокодозную химиотерапию, достижение МОБ-негативного статуса после первого индукционного курса химиотерапии независимо связано с улучшением безрецидивной и общей выживаемости. Пациенты, не достигшие МОБ-негативного статуса после индукции и консолидации, имели худшие показатели БРВ по сравнению с пациентами, у которых МОБ-негативность достигнута после индукции (медиана не достигнута для МОБ-/МОБ- против медиана не достигнута для МОБ+/МОБ- против медиана 8 месяцев для МОБ+/МОБ+). Пациенты, не достигшие МОБ-негативного статуса после индукции и консолидации, имели худшие показатели ОВ по сравнению с пациентами, у которых МОБ-негативность достигнута после индукции (медиана не достигнута для МОБ-/МОБ- против не достигнута для МОБ+/МОБ- против 8 месяцев для МОБ+/МОБ+).

У пациентов, которым в первой ремиссии не выполнялась алло-ТГСК, медиана БРВ была различна для всех групп (28 месяцев для МОБ-/МОБ- против 8 месяцев для МОБ+/МОБ- против 8 месяцев для МОБ+/МОБ+), однако разница оказалась статистически не значимой, влияние МОБ-статуса не было продемонстрировано.

Достижение МОБ-негативного статуса после индукции или консолидации для пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии, было связано с улучшением БРВ (медиана не достигнута для МОБ-/МОБ- против не достигнута для МОБ+/МОБ- против 5 месяцев для МОБ+/МОБ+).

У пациентов, которым в первой ремиссии не выполнялась алло-ТГСК, медиана ОВ была различна для всех групп (не достигнута для МОБ-/МОБ- против не достигнута для МОБ+/МОБ- против 15 месяцев для МОБ+/МОБ+), однако разница оказалась статистически не значимой, влияние МОБ-статуса на ОВ для данной группы пациентов не было продемонстрировано.



Достижение МОБ-негативного статуса после индукции или консолидации для пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии, было связано с улучшением ОВ (медиана не достигнута для МОБ-/МОБ- против не достигнута для МОБ+/МОБ- против 6 месяцев для МОБ+/МОБ+).

Неблагоприятные исходы и более низкая БРВ в группах МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ предполагают, что у пациентов из данных групп интенсификация терапии должна быть приоритетной на ранних этапах лечения. Для пациентов из группы МОБ+/МОБ-, являющихся кандидатами на трансплантацию, было показано, что трансплантация в первой полной ремиссии может преодолеть неблагоприятный прогностический эффект влияния клиренса МОБ. Данным пациентам следует как можно быстрее проводить трансплантацию. У пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию, задержка клиренса МОБ демонстрирует меньшую БРВ.

В нашем исследовании пациенты, достигшие негативности МОБ после индукции или после консолидации, имели значительно более длительную БРВ, чем пациенты с МОБ-положительным статусом. Это указывает на то, что раннее достижение неопределяемой МОБ является важным прогностическим фактором при ОМЛ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wei-Ying Jen, Sasaki K., Ravandi F., et al. Impact of measurable residual disease clearance kinetics in patients with AML undergoing intensive chemotherapy. *Blood Adv.* 2025;9(4):783–792. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013826>
2. Lobanova T.I., Galtseva I.V., Parovichnikova E.N. Investigation of minimal residual disease in patients with acute myeloid leukemia by multicolored flow cytometry (literature review). *Oncohematology.* 2018;13(1):83–102. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-1-83-102>
3. Terwijn M., Kelder A., Huijgens P.C., et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: Data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3889–97. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.9628>
4. Freeman S.D., Hills R.K., Virgo P., et al. Measurable residual disease at induction redefines partial response in acute myeloid leukemia and stratifies outcomes in patients at standard risk without NPM1 mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1486–97. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3425>
5. Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. Determination of the minimum measurable residual disease in adult patients with acute leukemia. *Hematology and transfusiology.* 2020;65(4):460–472. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472>
6. Buckley S.A., Wood B.L., Othus M., et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Haematologica.* 2017;102(5):865–73. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.159343>
7. Hourigan C.S., Karp J.E. Minimal residual disease in acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(8):460–71. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.100>
8. Finak G., Langweiler M., Jaimes M., et al. Standardizing flow cytometry immunophenotyping analysis from the Human ImmunoPhenotyping Consortium. *Sci Rep.* 2016;6(1):20686. <https://doi.org/10.1038/srep20686>
9. Short N.J., Zhou S., Fu C., et al. Association of measurable residual disease with survival outcomes in patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020;6(12):1890–1899. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4600>
10. Hourigan C.S., Gale R.P., Gormley N.J., et al. Measurable residual disease testing in acute myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2017 Jul;31(7):1482–1490. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.113>
11. Mahnke Y.D., Roederer M. Optimizing a multicolor immunophenotyping assay. *Clinics in Laboratory Medicine.* 2007;27:469–485. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2007.05.002>
12. Palmieri R., et al. Clinical Relevance of Limit of Detection (LOD) – Limit of Quantification (LOQ) – Based Flow Cytometry Approach for Measurable Residual Disease (MRD) Assessment in Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood.* 2020;136(Suppl. 1):37–38.
13. Clinical Protocol "Diagnosis and treatment of patients over 18 years of age with newly diagnosed acute myeloid leukemia": Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, March 10, 2016, No. 41
14. Arber D.A., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood. American Society of Hematology.* 2016;127(20):2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>